Aus dem hygienischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. Westfalen
Direktor: Professor Dr. K. W. Jötten

Therapeutische Untersuchungen mit einem Chinolinderivat bei experimenteller Ruhr

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster i. Westf.

Vorgelegt von:
Eleuterius Dickebohm
approb. Zahnarzt
aus Ahlen i. Westf.

1 9 3 7

BUCHDRUCKEREI CARL SCHULZ / BERLIN SW 68

Dekan: Prof. Dr. J. Mayr

Referent: Prof. Dr. F. Sartorius

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547221_0031

Überblickt man den Gang der Entwicklung, den die Bazillenruhr als Infektionskrankheit in den letzten 50 Jahren genommen hat, so kann man feststellen, daß es einerseits zwar durch hygienische und klinische Fortschritte in überraschendem Maße gelungen ist, die Erkrankungs- und Todesziffern auf ein geringes Maß herabzudrücken; während z. B. 1875 noch eine Mortalität von 3,0 auf 10 000 zu verzeichnen war, betrug sie 1933 nur noch 0,02. Die Letalität sank von ca. 25% um die Jahrhundertwende auf etwa 5% in den letzten Jahren herab. Andererseits dagegen zeigen die außerordentliche Steigerung der Erkrankungen im Kriege, das Aufflackern von kleinen Epidemien in Kinderheimen, Irrenanstalten und Kasernen, daß die errungenen Erfolge immer noch leicht durch Herabminderung der Widerstandsfähigkeit im Volkskörper oder bei einzelnen Gruppen oder durch Masseninfektion infolge mangelnder hygienischer Kontrolle durchbrochen werden können. Ebenso wie beim Typhus treffen wir bei der Ruhr trotz bester hygienischer Maßnahmen in der Erfassung und Heilung akuter Ruhrfälle auf das Problem, wie man letzten Endes die symptomlosen Bazillenträger und -Ausscheider als die eigentlichen Weiterverbreiter der Seuche erfassen und behandeln soll. Es ist beim Typhus bekannt, daß die Versuche, die Gefährdung der Umgebung durch Bazillenausscheider durch eine Behandlung mit irgendwelchen Chemikalien zu verhindern, bisher nicht zu vollem Erfolge geführt haben. Bei der Bazillenruhr liegen nun die Verhältnisse insofern relativ günstiger, als hier nicht wie beim Typhus mit einer Unterhaltung der Ausscheidung aus verschiedenen, schwer zugänglichen Organen des Körpers zu rechnen ist, sondern im wesentlichen nur eine Unterhaltung der Ausscheidung vom Darm aus in Frage kommt. Die chemotherapeutische Niederhaltung der Ausscheidung bei chronischen Bazillenausscheidern scheint damit bei der Ruhr ein

lohnenderes Problem der experimentellen Forschung, als es sich beim Typhus bisher erwiesen hat. Fragt man nach dem Prozentsatz der Dauerausscheider und Träger, so kann man sich hier vorläufig nur ein ungefähres Bild machen, da nicht allzu viel Beobachtungsmaterial vorliegt. So fanden Fletscher und Mc. Kinnon, daß rund 7% ihres Beobachtungsmaterials von etwa 1000 Dysenteriekranken zeitweilige Träger und 2,78% Dauerausscheider über mehr als 3 Monate wurden. Die Ausscheidung bei Infektion mit Shiga-Krusebazillen hielt dabei scheinbar hartnäckiger an als bei Infektion mit Flexnerbazillen. Abgesehen von diesen Ausscheidern kommen aber nach den vorliegenden Beobachtungen z. T. recht hohe Prozentsätze von Trägern ohne jede klinische Erscheinung vor, insbesondere in der Umgebung Erkrankter, so daß demnach vorbeugend chemotherapeutische Maßnahmen nicht nur bei chronischen Bazillenausscheidern, sondern in gewissem Umfang auch in der Umgebung Erkrankter Anwendung finden könnten.

Ueberblickt man kurz die bisherigen Bemühungen, der chronischen Bazillenausscheider bei der Ruhr Herr zu werden, so sind die bisherigen Ergebnisse noch nicht als befriedigend zu bezeichnen. Die spezifische Serumtherapie hat nach übereinstimmender Ansicht verschiedener Autoren versagt. Ebenso sind auch die Versuche, mit wirksamen Ruhrbakteriophagen zu einer Abtötung der Ruhrbazillen zu kommen, nicht als erfolgversprechend zu beurteilen. Weitere Versuche liegen in der Richtung, die Ausscheidung der Ruhrbazillen durch Umstimmung der Keimflora des Darms, sei es durch Bazillen vom Typus der Milchsäurebazillen nach Wernicke oder durch Einverleibung von bestimmten, hochwertigen Kolistämmen nach Nissle, zu beeinflussen. Gelegentliche Erfolge sind zwar mit diesen Verfahren erzielt worden, in den meisten Fällen wird man jedoch nicht umhin können, nach weiteren, insbesondere wirksamen chemotherapeutischen Hilfsmitteln Umschau zu halten. Allerdings sind gerade auf diesem Gebiete nur noch wenig gesicherte Ergebnisse vorhanden. Ellinger und Adler empfahlen die Behandlung der chronischen Ruhr mit Thymolpräparaten. Eine sichere Wirkung vermochte Schittenhelm aber nicht festzustellen. Bei den Ruhrbazillenträgern verschwanden die Bazillen zwar für

mehrere Tage, um dann aber wiederzukehren. Eine gewisse Beeinflussung scheint demnach doch vorzuliegen. Von Uzara und Emetin sah Schittenhelm keine Erfolge, ebenso wie auch Hegler eine Wirksamkeit des Chinosols nicht feststellen konnte. Von anderer Seite werden innerliche Darreichung von Dekokten aus der Radix Ratanhiae, der Rhizoma Tormentillae, Verordnung von Cascarillainfusen oder Colombodekokten zur Behandlung der chronischen Ruhr empfohlen. Schmidt rühmt die gute Wirkung von Dermatolaufschwemmungen in Gummilösung als Dauereinlauf, während verschiedene andere Autoren gelegentlich günstige Ergebnisse mit planmäßig durchgeführten Darmspülungen mit verdünnten Tannin- und Silbernitratlösungen erzielten. Klysmata von keimtötenden Mitteln, wie Karbolsäure, Naphthol, Creolin, Borsäure etc., werden gewöhnlich wegen ihrer starken Reizwirkung, der nur ein geringer Behandlungserfolg gegenübersteht, verworfen. Dagegen wird dem Yatren, das ja bei der Amöbendysenterie bekanntermaßen eine günstige Wirkung entfaltet, auch bei der chronischen Bazillenruhr von verschiedenen Seiten eine Bedeutung zugemessen. So berichtet Manson-Bahr von schneller Besserung dreier Shiga-Kruse-Dysenteriefälle nach Yatreneinläufen, und Jakobi erhielt mit dem gleichen Mittel gute Ergebnisse bei 5 Fällen von Y-Ruhr. Auch im Institut für Schiffs- und Tropenhygiene (Hamburg) wurden bei einer größeren Anzahl Patienten der verschiedensten Bazillenruhrformen nicht selten günstige Resultate bei Yatrenbehandlung gesehen, wobei aber in dem Bericht betont wird, daß diese sich bei weitem nicht mit der gleichen Schnelligkeit und Sicherheit wie bei der Amöbendysenterie ergaben.

Während die klinischen Versuche natürlich in erster Linie von dem Gesichtspunkt, eine Heilung der chronischen Ruhrgeschwüre zu bewirken, ausgehen, muß bei einer experimentellen Prüfung von Mitteln, die bei der chronischen Ruhr Anwendung finden sollen, die vom Standpunkt der Seuchenbekämpfung wichtige Frage nach der Verhinderung der Bazillenausscheidung stark mit beachtet werden. Unter diesem Gesichtspunkt, nicht vom Standpunkt der Bedeutung als klinisches Heilmittel, sind von Jötten und Holtmann Untersuchungen mit einer als Condysen bezeichneten Silberoxyben-

zylidenverbindung bei mit Ruhr infizierten Hühnern durchgeführt worden, die befriedigende Ergebnisse brachten. Unter dem gleichen Gesichtspunkt dient auch die vorliegende Arbeit der Untersuchung der Wirksamkeit des von der Chemischen Fabrik J. D. Riedel - E. de Haën, Berlin-Britz, hergestellten Präparates R 1154 b bei experimenteller Ruhr. Nach Angabe der Firma ist das Mittel u. a. auch gegen Amoebenruhr wirksam. Seiner chemischen Zusammensetzung nach ist R 1154 b ein Derivat des Chinolins, und zwar das mono-Natriumsalz der Chloroxychinolinsulfosäure und stellt ein fast farbloses Pulver von schwach bitterem Geschmack dar. In kaltem Wasser ist es schwer, in warmem leichter löslich. Ebenso wie Yatren gibt das Präparat mit Eisensalzen in Lösung eine grüne Färbung, eine Reaktion, die zu ihrem Nachweis bei der Ausscheidung durch den Harn benutzt werden kann. Bei der Prüfung seiner Wirkung auf gewöhnliche Wasseramöben in Oberflächenkultur ergab sich, daß das Mittel R 1154 b erheblich besser wirkte als die Jodoxychinolinsulfosäure (Yatren). Während bei der letzteren die niedrigste, innerhalb von 8 Tagen eine Abtötung der Versuchsamöben bewirkende Verdünnung bei 1:200 lag, wurde mit R 1154 b die gleiche Wirkung schon in einer Verdünnung von 1:800 stets erzielt, mitunter auch schon in einer solchen von 1:1200. Auch bei den ersten, bei der Amöbenruhr angestellten therapeutischen Versuchen zeigte das Mittel sowohl bei peroraler als auch rektaler Verabreichung eine starke spezifische Wirkung auf die Amoebiasis. Da auch die Giftigkeit verhältnismäßig gering ist, so sind unliebsame Nebenerscheinungen bei der Behandlung nicht zu erwarten.

Da meine eigenen Untersuchungen, wie schon oben erwähnt, die Prüfung der Wirksamkeit des Mittels bei der Bazillenruhr zum Gegenstand hatten, wurde zunächst im Suspensionsversuch seine Abtötungskraft gegen Dysenteriebazillen festgestellt. Als Versuchsmaterial diente je ein Shiga-Kruse-, Flexner-, Kruse-Sonne und Schmitzstamm. Nachdem von diesen frische Kulturen angelegt waren, wurde eine wässrige Aufschwemmung der Keime hergestellt. Es wurde dabei auf 1 ccm 0,85% Kochsalzlösung stets die gleiche Menge von 5 Oesen der Bakterien gegeben und fein in der Lösung zerrieben. Von dieser Bakteriensuspension wurde dann mit Hilfe einer

feinen Glaskapillare je ein Tropfen in 5 ccm der Lösung des Präparates von der Konzentration 1%, 0,75%, 0,5%, 0,25%, 0,1% und 0,01%

Tabelle 1

R 1154 b im Suspensionsversuch mit Shiga-Krusebazillen

Konzentration	5′	10′	30′	1h	2h	4h	6h	16h
1 %	—	—	—	—	—	—	—	—
0,75%	—	—	—	—	—	—	—	—
0,50%	+	—	—	—	—	—	—	—
0,25%	+	+	—	—	—	—	—	—
0,10%	+	+	+	+	+	+	±	
0,01%	+	+	+	+	+	+	+	+

+ = Wachstum; ± = schwaches Wachstum; — = kein Wachstum.

Tabelle 2

R 1154 b im Suspensionsversuch mit Flexnerbazillen

Konzentration	5′	10′	30′	1h	2h	4h	6h	16h
1 %	—	—	—	—	—	—	—	—
0,75%	+	+	+	+	—	—	—	—
0,50%	+	+	+	+	+	+	+	+
0,25%	+	+	+	+	+	+	+	+
0,10%	+	+	+	+	+	+	+	
0,01%	+	+	+	+	+	+	+	+

gegeben. Mehrfaches, kräftiges Schütteln sorgte dann für gute Einwirkung des Desinfektionsmittels auf die Bazillen. Nach bestimmten, aus den Tabellen zu entnehmenden Zeiten, wurden dann 2 Oesen der keimhaltigen Lösung in sterile Bouillon überimpft,

die so beschickten Röhrchen für 48 Stunden in einen Brutschrank von 37° C. gebracht und dann die keimtötende Kraft des Mittels R 1154 b nach dem Wachstum der Bazillen bzw. der

Tabelle 3

R 1154 b im Suspensionsversuch mit Kruse-Sonne-Bazillen

Konzentration	5′	10′	30′	1 h	2 h	4 h	6 h	16 h
1 %	+	+	+	+	+	+	+	+
0,75 %	+	+	+	+	+	+	+	+
0,50 %	+	+	+	+	+	+	+	+
0,25 %	+	+	+	+	+	+	+	+
0,10 %	+	+	+	+	+	+	+	+
0,01 %	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 4

R 1154 b im Suspensionsversuch mit Schmitz-Bazillen

Konzentration	5′	10′	30′	1 h	2 h	4 h	6 h	16 h
1 %	+	—	—	—	—	—	—	—
0,75 %	+	+	+	+	+	—	—	—
0,50 %	+	+	+	+	+	+	+	+
0,25 %	+	+	+	+	+	+	+	±
0,10 %	+	+	+	+	+	+	+	+
0,01 %	+	+	+	+	+	+	+	+

Trübung der Bouillon beurteilt. Wo nach dieser Zeit, speziell an der Wachstumsgrenze, mit bloßem Auge eine deutliche Trübung nicht festzustellen war, wurde das Ergebnis durch gefärbte Ausstrichpräparate weiter gesichert.

Aus den Tabellen 1—4 geht hervor, daß R 1154 b die stärkste Wirkung gegenüber Shiga-Krusebazillen, die es noch in einer Verdünnung von 0,25% nach einer Einwirkungsdauer von 30 Minuten abtötet, entfaltet, während der gleiche Erfolg bei Flexner- und Schmitz-Bazillen erst in einer Verdünnung von 0,75% nach 2 bzw. 4 Stunden erzielt wurde. Auffallend ist die fehlende Abtötungskraft gegenüber Kruse-Sonne-Bazillen, die aber auch sonst in mehr als einer Beziehung Ausnahmen machen.

Falsch wäre es aber nun, den Reagensglasversuch zur Grundlage für die Bewertung des zu untersuchenden Mittels zu machen, denn alle Versuche und Ergebnisse in vitro werden sich, auch bei möglichst genauer Nachahmung der Verhältnisse im lebenden Körper, nie mit den Wirkungen im lebenden Körper selbst decken. Aus diesem Grunde kann nur der Tierversuch die Grundlage für die Anwendung eines Mittels beim erkrankten Menschen liefern. Ein chemotherapeutischer Versuch gegenüber Ruhrbazillen ließ sich umso leichter anstellen, als sich, wie es letzthin die Arbeiten Rutschko's und Sartorius' gezeigt haben, bei Hühnern durch perorale Infektion leicht eine vorübergehende Ruhr künstlich hervorrufen läßt. Da es dabei aber selbst bei Anwendung größter Infektionsdosen nicht gelingt, eine geschwürige Darmentzündung hervorzurufen, wie sie sich bei den chronischen Ruhrerkrankungen des Menschen findet, sondern es lediglich zu einer leichten katarrhalischen Entzündung der Dickdarmschleimhaut mit Ausscheidung der Bazillen durch den Kot kommt, lassen sich derartige Hühnerversuche nur zur Klärung der Frage der Verhinderung der Bazillenausscheidung durch ein Chemotherapeutikum, weniger dagegen zur Beurteilung seines klinischen Wertes heranziehen. Bakteriologische Stuhluntersuchungen geben dabei eindeutig über die Wirksamkeit des betreffenden Mittels Aufschluß.

Für den ersten Versuch wurden 5 weiße, rassegleiche Hühner gewählt, die gesondert in Versuchskäfigen untergebracht waren. Durch ein weitmaschiges Drahtnetz, das den Boden der Käfige bildete, fiel der Kot der Tiere auf auswechselbare, sterile Glasplatten, die in unter den Ställen angebrachte, ausziehbare Einsätze eingeschoben werden konnten. Zur Fütterung wurden täglich

keimfrei gemachte Steinguttöpfe benutzt. Von einer Tränkung der Tiere wurde für die Dauer des Versuchs abgesehen, da das aus Kartoffeln und Reis mit Kleiezusatz bestehende Weichfutter genügend Wasser enthielt. Infiziert wurden die Hühner mit dem gleichen Pseudoruhrstamm D der Flexnergruppe, der auch schon bei der Prüfung der Abtötungskraft des Mittels Verwendung gefunden hatte. Um den Versuch leichter überblicken zu können, wurden die Tiere durchlaufend nummeriert. Die Infektion, mit der am 24. XI. 36 begonnen wurde, wurde so durchgeführt, daß je eine Abschwemmung eines frisch bewachsenen Schrägagarröhrchens in Bouillon unter eine kleine Futterprobe gemischt wurde. Erst nachdem diese aufgezehrt war, wurde weiteres Futter nachgereicht. Jeden Abend wurde dann der anfallende Kot auf je 2 Endoplatten ausgestrichen. Nach 12—24 stündigem Aufenthalt im Brutschrank von 37° konnte dann geprüft werden, ob ruhrähnliche Kolonien gewachsen waren. Am 25. und 26. XI. zeigten die Nährböden nur die gewöhnliche Darmflora, vorwiegend Koli und Enterokokken, ebenso wie auch die Stühle sich als völlig normal erwiesen. Am folgenden Tage wurden dann bei mehreren Tieren schleimige Fäces beobachtet, und es gelang auch bei Huhn III, mehrere verdächtige Kolonien zu isolieren. Die rein gezüchteten Keime zeigten in der Verdünnung eines typenspezifischen Serums von 1:200 starke Agglutination und wurden dann weiter durch einen Agglutinationshauptversuch, bei dem die Bazillen noch in einer Serumverdünnung von 1:800 verklebt wurden, durch Prüfung auf Indolbildung und des Verhaltens gegenüber verschiedenen Zuckerarten (sog. bunte Reihe) als Pseudoruhr-D-Bazillen einwandfrei erkannt. Auf die gleiche Weise wurden auch später immer fragliche Kolonien identifiziert. Nach und nach wurde sowohl der klinische als auch bakteriologische Befund bei den übrigen Tieren ebenfalls positiv, nachdem vom 2. XII. ab die Infektionsmenge auf je 2 Schrägagarkulturen erhöht worden war. Als am 8. XII. die Bazillenfütterung abgesetzt wurde, war die bakteriologische Stuhluntersuchung bei Huhn I und IV je 3 mal, bei Huhn II, III und V je 4 mal positiv gewesen.

Vom 9. XII. ab erhielten die als Kontrolltiere angesetzten Hühner I und II nur das gewöhnliche Futter, während die 3 weiteren

Tiere (III, IV, V) mit R 1154 b behandelt wurden. Mengenmäßig wurden pro Kopf und Tag 2 Tabletten à 0,25 g, in 3 ccm 0,85% Kochsalzlösung gelöst, verabreicht, die, ebenso wie vorher die Bazillen, einer kleineren Menge Futters zugesetzt wurden. Die Freßlust wurde dadurch nicht beeinträchtigt. Auch zeigten sich keine Erscheinungen, die auf eine Unverträglichkeit des Mittels hätten schließen lassen. Nur eine gelblich-grüne Verfärbung der Stühle war objektiv festzustellen. Am ersten Behandlungstage (siehe Tabelle 5) konnten noch bei allen Tieren Ruhrkeime nachgewiesen werden, wie ja auch keinesfalls mit einer Wirkung nach einer solch kurzen Einwirkungsdauer gerechnet werden konnte. Am folgenden Tage war der Bazillennachweis bei einem Kontrolltier und 2 behandelten Tieren positiv und am 3. Behandlungstag nur mehr bei einem Kontrolltier, nicht dagegen bei den behandelten Hühnern. Vom 12. XII. ab gelang es trotz größter Mühe nicht mehr, Ruhrkeime zu finden, obgleich die Stühle bis zum 14. XII. noch größtenteils schleimigen Charakter zeigten.

Tabelle 5

Wirkung der Behandlung mit R 1154 b im 1. Versuch

Huhn	9. XII.	10. XII.	11. XII.	12. XII.	13. XII.	14. XII.	15. XII.	16. XII.
I	− △	+ △	− △	○	△	△	○	○
II	− △	△	△	○	○	△	○	○
III	− △	○	○	△	△	○	○	○
IV	− △	○	○	△	△	○	○	○
V	− △	○	○	○	○	○	○	○

Stuhlbefund auf Ruhrkeime = +, kein Befund = −

Stühle: ○ = normal

△ = schleimig

Infolge dieser kurzen Bazillenausscheidung läßt der oben beschriebene Versuch allein keinen Schluß auf die Wirksamkeit des Mittels R 1154 b zu; denn es könnte ebenso gut dem Zufall wie dem therapeutischen Wert des Mittels zuzuschreiben sein, daß bei den behandelten Tieren der Bazillennachweis um einen Tag früher negativ war als bei dem Kontrolltier I.

Dieser Mißerfolg machte einen 2. Versuch erforderlich. Um jetzt zu einem sicheren Ergebnis zu gelangen, wurde die Versuchsanordnung etwas geändert. Es wurde eine frische Serie von 8 Hühnern benutzt, die am 7., 8. und 10. I. 37 in gleicher Weise wie im ersten Versuch, aber mit einer größeren Bazillenmenge von je 3 Schrägagarkulturen, infiziert wurde. Vom 11. I. ab erhielten die Tiere dann noch täglich je ½ Agarkultur. Schon am 8. I. zeigten sich bei einer größeren Zahl von Tieren schleimige Stühle, und der Bazillennachweis war in 5 Fällen positiv. Am 14. I. war es dann gelungen, bei allen Hühnern Ruhrkeime nach-

Tabelle 6

Verlauf der Infektion der Tiere im 2. Versuch

Datum	Huhn							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
8. I.	+ O	+ ⌐	+ ⌐	− ⌐	− ⌐	− ⌐	− O	+ O
10. I.	O	⌐	⌐	+ ⌐	+ ⌐	+ ⌐	− O	− O
11. I.	O	− ⌐	+ ⌐	⌐	− ⌐	⌐	⌐	O
12. I.	O	⌐	+ ⌐	⌐	⌐	− ⌐	O	+ ⌐
13. I.	⌐	− ⌐	⌐	+ ⌐	⌐	⌐	⌐	⌐
14. I.	⌐	⌐	⌐	+ ⌐	− △	+ ⌐	+ △	+ △
15. I.	+ ⌐	⌐	+ O	⌐	+ ⌐	⌐	− ⌐	⌐
16. I.	+ ⌐	+ ⌐	− ⌐	+ ⌐	⌐	⌐	⌐	+ ⌐

zuweisen. Die Bazillenfütterung wurde dann noch 2 Tage fortgesetzt.

Als Kontrolltiere dienten bei diesem Versuch die Tiere I, II, III und IV. Die 4 restlichen Hühner (V, VI, VII, VIII) erhielten als therapeutische Gabe in täglichem Wechsel je 3 bzw. 2 Tabletten R 1154 b, in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, unter das Futter gemengt. Um aber ein zu schnelles Aufhören der Bazillenausscheidung, das den ersten Versuch hatte fehlschlagen lassen, zu verhindern, wurde außerdem sowohl an Huhn I, II, III und IV als auch an V, VI, VII und VIII je $^1/_6$ Agarplatte Ruhrkeime verfüttert. Nachdem am 17. I. mit der Behandlung begonnen war, zeigten am folgenden Tage 1 Kontrolltier und 2 behandelte Tiere und am 19. I. das Huhn II und das mit R 1154 b gefütterte Huhn V positiven bakteriologischen Befund. Vom 20. I. bis zum 26. I. gelang es, bei den Kontrolltieren 4 mal Ruhrbazillen nachzuweisen, während die behandelten Hühner in der gleichen Zeit von Ruhrkeimen frei waren. An den 3 folgenden Tagen war der Stuhl bei allen Tieren negativ. Das gleiche war schon am 20., 23. und 24. der Fall gewesen. Diese geringfügige Bazillenausscheidung, die besonders bei den Kontrolltieren in Erstaunen setzen mußte, läßt sich nach Sartorius so erklären, daß die im Darm der Hühner sich bildenden Phagen eine große Bereitschaft besitzen, die lysosensiblen Ruhrbazillentypen, zu denen auch die zum Versuch benutzten Pseudoruhr-D-Bazillen gehören, zur Vermehrung zu benutzen und sie gleichzeitig zu lysieren. Andererseits muß aber auch mit der Bildung lysoresistenter Varianten gerechnet werden. Um wieder positive bakteriologische Befunde bei den Kontrolltieren zu erzielen, wurde die Menge der verfütterten Bazillen auf $^1/_4$ Agarkultur pro Huhn erhöht. Die Folge davon war ein positiver Bazillennachweis am 30. I. bei Huhn VII und VIII und am 31. I. bei einem weiteren behandelten Tier. Auch bei den Kontrollhühnern wurden wieder Ruhrkeime gefunden.

Es wurde nun untersucht, ob sich bei den behandelten Tieren durch Erhöhung der therapeutischen Gabe die Bazillenausscheidung trotz der gesteigerten Infektionsmenge nicht wieder völlig unterdrücken ließe. Zu diesem Zwecke wurden den Hühnern V, VI, VII

Tabelle 7

Datum	Kontrolltiere				Behandelt mit R 1154 b			
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
18. I.	○				○			
19. I.	○							
20. I.	○							
21. I.			○					
22. I.			○			○		
23. I.						○		
24. I.		○	○	○	○			
26. I.			○	○	○	○	○	○
27. I.	○							
28. I.	○		○					
29. I.	○	○	○					
30. I.	○					○		○
31. I.			○		○	○	○	○
1. II.	○	○	○	○	○	○	○	○
2. II.				○		○	○	○
3. II.							○	○

und VIII vom 4. II. ab täglich 5 Tabletten R 1154 b verabreicht. Die erste klinische Erscheinung, die nun beobachtet wurde, war eine

Tabelle 8

Datum	Kontrolltiere				Behandelt mit R 1154b			
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
4. II.	⅄	+ ○	— △	— △	— △	— ⅄	— ○	— ○
5. II.	⅄	— △	— ○	— ○	△	⅄	○	⅄
6. II.	— ○	— ○	— ⅄	— ○	○	○	— ○	○
7. II.	— ○	— ○	— ○	— ⅄	— ○	— ○	+ ○	○
9. II.	+ △	— ○	— ○	— ○	— ○	— ○	⅄	— ○
10. II.	○	○	— ○	+ ○	— ○	— ○	○	⅄
11. II.	+ ⅄	— ○	+ △	⅄	— ○	— ○	△	— ○
12. II.	— ⅄	— ⅄	— ○	— ○	— ○	— ○	+ △	— ⅄
13. II.	— ⅄	— ⅄	— ⅄	+ ○	— ⅄	△	⅄	⅄
14. II.	⅄	⅄	⅄	— ○	○	— ○	+ ○	○
15. II.	⅄	⅄	○	— ○	○	— ○	○	○
16. II.	⅄	⅄	○	+ ○	○	— ○	○	○
17. II.	⅄	⅄	○	— ○	○	○	○	— ○
18. II.	○	○	○	— △	○	⅄	○	⅄
19. II.	+ ⅄	⅄	⅄	— ○	— ○	○	○	○
20. II.	⅄	○	△	— △	⅄	⅄	— ○	⅄
21. II.	○	○	⅄	— ○	⅄	○	○	⅄
22. II.	○	⅄	— ○	○	○	○	○	○

Beeinträchtigung der Freßlust der Tiere, die sich aber nur gegenüber dem R 1154 b enthaltenden Futter äußerte und sofort behoben war, als vom 10. II. ab das Mittel in der allerdings etwas kleineren Gabe von 4 Tabletten mit Hilfe der Schlundsonde gegeben wurde. So erwies sich die zunächst gehegte Vermutung, daß diese Erscheinung auf eine Unverträglichkeit des Mittels in solch hohen Gaben zurückzuführen sei, als irrig. Die bakteriologische Untersuchung (siehe Tabelle 8) ergab, daß sich zwar ein völliges Aufhören der Bazillenausscheidung bei den behandelten Tieren nicht erreichen ließ, daß aber eine günstige Wirkung des Präparates R 1154 b auch trotz der verstärkten Bazillenfütterung unverkennbar war; standen doch in der Zeit vom 4. II. — 17. II. insgesamt 8 bakteriologisch positiven Befunden, und zwar bei 4 verschiedenen Kontrolltieren, nur deren 3 bei einem einzigen behandelten Tier (VII) gegenüber. Vom 18. II. ab erhielten die Hühner dann keine Bazillen mehr. Die Behandlung mit R 1154 b wurde aber bei den Tieren V, VI, VII und VIII bis zum Schluß des Versuches am 22. II. fortgesetzt. Bei den Kontrollen gelang es in dieser Zeit noch 2 mal, Ruhrkeime zu isolieren, während der Bazillennachweis bei den behandelten Tieren bis zum Abschluß des Versuchs stets negativ blieb. Auch diese Tatsache spricht für den therapeutischen Wert des Mittels.

Zusammenfassung

Im Suspensionsversuch zeigte das Mittel R 1154 b eine verhältnismäßig starke Abtötungskraft gegenüber Shiga-Kruse-, Flexner- und Schmitz-Bazillen. Dagegen ließ es eine Wirkung gegen Kruse-Sonnebazillen in den angewandten Verdünnungen während einer Beobachtungsdauer von 16. Stunden hier vermissen.

Bei Hühnern, bei denen künstlich eine Ruhr hervorgerufen worden war, war eine Wirkung des Mittels auf die Bazillenausscheidung unverkennbar. Es gelang durch therapeutische Gaben

von 0,5—0,75 g, trotz täglicher, geringer Bazillenfütterung, die Ausscheidung von Ruhrkeimen vom 3. Behandlungstag ab völlig zu unterdrücken. Wenn die gleiche Wirkung bei höherer Infektionsmenge auch durch Behandlung mit 1—1,25 g R 1154 b pro die nicht mehr erzielt werden konnte, so ließ sich doch auch hier eine günstige Wirkung des Mittels nicht anzweifeln, da im Verhältnis zu den Kontrolltieren die Bazillenausscheidung bei den behandelten Tieren eine weit geringere war. Nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen ist zu erwarten, daß es durch Anwendung des Mittels gelingen dürfte, einen großen Prozentsatz der Ruhrbazillenträger und -Ausscheider von ihren Ruhrkeimen zu befreien, zumal es hier niemals derartig große Mengen von Dysenteriebazillen abzutöten gilt, wie sie bei den Tierversuchen verwandt wurden.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Sartorius für die Ueberlassung des Themas meinen Dank auszusprechen.

Schriftennachweis

Brauer-Eppendorf, L.: Die Ruhr, ihr Wesen und ihre Bedeutung. Berlin 1918. Verlag: Fischer's medizin. Buchhandlung.

Fischer, O.: Die Behandlung infektiöser Darmerkrankungen mit Yatren 105. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 1928, Bd. 32, S. 197.

Fletscher u. Mc. Kinnon: Med. Res. Comm. Special. Report. N. C. 29, 1919, London.

Hoppe-Seyler, G.: Dysenterie und Amöbenenteritis. Die deutsche Klinik von E. v. Leyden u. F. Klemperer. Bd. II. Infektionskrankheiten. Verlag: Urban und Schwarzenberg. Berlin und Wien 1919.

Jakobi, E.: Erfolge mit Yatren bei Ruhr. Deutsche med. Wochenschrift 1924, Nr. 47, S. 1614.

Jochmann, G. — Hegler, C.: Lehrbuch der Infektionskrankheiten. II. Auflage. Verlag: Julius Springer, Berlin 1924.

Jürgens, G.: Dysenterie. Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten von F. Kraus und Th. Brugsch. Bd. II. Infektionskrankheiten. I. Teil. Verlag: Urban und Schwarzenberg. Berlin und Wien 1919.

Menk, W.: Weitere Erfahrungen über die Beeinflussung infektiöser Darmkrankheiten durch Yatren mit besonderer Berücksichtigung der chronischen Amoebenruhr. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 35, S. 1280.

Sartorius, F.: Beobachtungen über das Vorkommen von mannitvergährenden Flexnerruhrrassen in Deutschland 1931/32 sowie über die Möglichkeit der Rassenumwandlung durch Tierpassage. Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 83. 1934. Heft 5/6. Herausgegeben von H. Sachs und P. Uhlenhut. Verlag von Gust. Fischer, Jena.

Schittenhelm, A.: Bazillenruhr. Handbuch der inneren Medizin v. G. v. Bergmann u. R. Staehelin. I. Band. Infektionskrankheiten. III. Auflage. Verlag: Julius Springer.

Lebenslauf

Am 15. Januar 1915 wurde ich, Eleuterius Dickebohm, zu Ahlen i./W. geboren. Nach dreijährigem Besuch der Volksschule trat ich 1924 in das Realgymnasium zu Ahlen ein und bestand an dieser Schule 1933 meine Reifeprüfung. Im selben Jahr bezog ich die Westfälische Wilhelms-Universität zu Münster, um dem Studium der Zahnheilkunde zu obliegen. Im Frühjahr 1935 bestand ich dort die zahnärztliche Vorprüfung und erhielt am 1. Juni 1937 daselbst meine zahnärztliche Approbation.

5603
11 37 05